Aus dem Path. Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler).

Die chronische Histaminvergiftung

Ergebnisse experimenteller Untersuchungen an Ratten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades in der Medizin und Chirurgie bei der Hohen medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Kurt Ziesché
Volontärarzt am Path. Institut der Univ. Breslau

Breslau 1939

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei E. G. m b. H., Breslau 1, Ursulinerstraße 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. med. M. Staemmler.

Dekan: Professor Dr. med. K. Gutzeit.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinem Vater in Dankbarkeit!

Die Versuche, die Gegenstand dieser Arbeit sind, liefen in einem Zeitraum von mehr als zwei Jahren. Während dieser Zeit hat sich unsere Themastellung etwas erweitert. Ursprünglich lautete sie: Ist das Histamin geeignet, chronische Veränderungen am Rattenmagen (vielleicht gar krebsiger Natur) hervorzurufen? Nun hatte sich zwar schon Siebert diese Frage gestellt, und war nach einem 4½ Monate dauernden Versuch zu einem negativen Ergebnis gekommen. Diese Zeit erscheint für ein befriedigendes Ergebnis zu kurz. Denn das Histamin setzt im Körper nur einen relativ kurz dauernden funktionellen Reiz, um dann schnell unwirksam gemacht zu werden. Nur sehr lange dauernde Versuche konnten also — falls überhaupt — einen Erfolg versprechen. Während wir nun bei den im Laufe der ersten Versuchsmonate getöteten oder verendeten Tieren unsere Aufmerksamkeit hauptsächlich dem Magen zugewendet hatten, erschien es uns später bedeutsam, auch andere Organe (Nebenniere, Schilddrüsen, Hoden) in die Untersuchung einzubeziehen; schließlich dehnten wir sie bei den letzten sechs Tieren, die zwischen 19 und 24 Monaten im Versuch standen, auf alle wichtigen parenchymatösen Organe aus. Diese schrittweise Erweiterung hatte naturgemäß eine gewisse numerische Diskrepanz der Befunde zur Folge. In Berücksichtigung dieses Umstandes, verstärkt durch das geringe Gesamtmaterial, sind wir mit Zahlenangaben vorsichtig gewesen, und wollen sie, wo solche gemacht wurden, mit der nötigen Zurückhaltung verstanden wissen.

Ein Überblick über die in zahlreicher Literatur niedergelegten, an allen möglichen Versuchstieren erhobenen Befunde, die nicht nur unter den verschiedenen Spezies, sondern häufig auch bei der gleichen Art voneinander abweichen, ergibt zunächst folgendes Gemeinsame: Histamin kommt in fast allen Organen vor, besonders reichlich in der Lunge. Über Bildungsort und -prozeß herrschen nur Vermutungen. Wird es dem Organismus von außen zugeführt, so übt es eine Wirkung auf den Tonus der glatten Muskulatur, die Weite und Permeabilität der Kapillaren und die Sekretion bestimmter Drüsen aus, in erster Linie der Speicheldrüsen, Magen-Darmdrüsen und des Pankreas. Weiterhin veranlaßt es die Nebennieren zur Ausscheidung von Adrenalin. Die Wirkintensität ist abhängig von der Applikationsweise. Oral verabreicht wenig wirksam, entfalten parenterale Gaben zunächst eine der Arndt-Schultzeschen Regel entsprechende Wirkung; hohe

subkutane und intravenöse Dosen verursachen den Tod des Tieres, häufig unter shokartigen Umständen.

Der Mechanismus der Histaminwirkung ist bei den bis jetzt untersuchten Tierspezies ein durchaus verschiedener. Küpper unterscheidet nach dem Hauptwirkort geradezu einen bronchialen (Meerschweinchen), pulmonalen (Kaninchen) und kapillären Typ (Hund und Katze). Während bei diesen Tieren das Histaminexperiment scharf umrissene Bilder zeigt, liegen für unser Versuchstier, die weisse Ratte, relativ wenig Angaben vor.

Die Ratte zeigt eine große Unempfindlichkeit gegen Histamin (Voegtlin und Dyer, Schmidt und Staehelin, Muto); die akut tötliche Minimaldosis Histamin liegt bei i. v. Injektion zwischen 230 und 270 mg pro kg Körpergewicht; die subkutane Letaldosis liegt noch viel höher und jedenfalls weit über der anderer Warmblüter. Dieses träge, refraktäre Verhalten gilt auch für die einzelnen Organe; es bezieht sich übrigens nicht allein auf das Verhältnis Ratte-Histamin, sondern findet sich auch gegenüber anderen Giften und dem anaphylaktischen Shock; offenbar ist es im Rattenorganismus selbst begründet, denn die genannten Autoren kommen zu dem Schluß, "that the smooth muscle and the capillaries of the rat differ considerably from those of other animals" (Voegtlin und Dyer). Hierzu kommt noch, wovon auch wir uns überzeugen konnten, daß die individuelle Reaktion der Ratte auf ein differentes Pharmakon verschieden ist. Alle Autoren empfehlen Vorsicht in Analogieschlüssen von Reaktionen bereits untersuchter Spezies auf noch unbekannte; wir werden trotzdem gelegentlich davon Gebrauch machen müssen.

Welche morphologischen und physiologischen Befunde nach Histaminverabreichung bei Ratten liegen nun bereits vor? In erster Linie war der Magen Gegenstand der Untersuchung. Masao Muto fand nach subkutaner Injektion von 0,5 und 1,0 mg H.[1]) pro 100 g Ratte keine verstärkte Magensekretion; 5,0 mg H. ergaben mäßig starke Sekretion, während nach Injektion von 10,0—20,0 mg H. pro 100 g Ratte weder qualitativ (Acidität usw.) noch quantitativ eine weitere Steigerung beobachtet wurde.

Demgegenüber sahen Büchner und Mitarbeiter 10 Min. nach subkutaner Injektion von 0,06 mg H. die Absonderung eines stark sauren Magensaftes, der Kongopapier intensiv bläute, während gleichzeitig die im Abstand von 10—15 Min. gewonnenen Mengen auf das 3—4fache stiegen. Nach einer Stunde war die Reaktion abgeklungen. In kurz und länger dauernden (bis 17 Tage) Parallelversuchen, in denen sie die Tiere teilweise

[1]) H. = Histamin.

auch hungern ließen, spritzten sie nun diese Dosis; bei der Sektion fanden sich zahlreiche Erosionen und Geschwüre im Vormagen; ihre Ausdehnung war deutlich abhängig von der Häufigkeit der H.-Injektionen und von den Hungertagen. Auf die Bedeutung des leeren Magens für die Geschwürsentstehung durch H. hat auch Overgaard aufmerksam gemacht. Henning und Norpoth haben in Unterstützung einer Kritik Konjetznys, es fehle (!) in den Büchnerschen Versuchen der Beweis, daß es bei den gespritzten Ratten zu einer gesteigerten Absonderung von Magensaft gekommen sei, die Versuche wiederholt. Sie injizierten einer größeren Anzahl Ratten H. subkutan in der Büchnerschen Dosierung; der Magensaft wurde dann durch Sonde oder Fistel abgenommen. Sie konnten sich nie davon überzeugen, daß H. in der Dosis von 0,06 mg pro 100 g Gewicht eine deutliche Sekretion oder Aciditätssteigerung hervorruft. Den Grund dafür sehen sie in der hohen Dosis, die das Hundertfache der beim Menschen angewandten betrage. Wir wollen auf das Verhältnis von Histamin und Aciditätsproblem später noch eingehen. Zuletzt berichtet im Rahmen einer größeren Arbeit K. Heinemann summarisch, daß er bei 3 Ratten, denen in 22 Tagen im ganzen 23,9 mg H. subc. gespritzt worden war, keine Magenulcera fand. Über die Frage, welche Zellen der Magendrüsen durch H. zur Sekretion angereizt werden, äußerten sich an Hundeversuchen Vineberg und Babkin dahin, daß es selektiv die Zellen seien, welche Wasser, HCl und andere unorganische Bestandteile sezernierten; die Pepsinsekretion wird nicht aktiviert (A. Gilman und G. R. Cowgill, Sacks, Ivy u. a.).

Die Dünndarmdrüsen, weniger die Kolondrüsen, werden nach Untersuchungen von Koskowski (J. of Pharmacol. 26, 413 (1926) C. r. Soc. Biol. Paris 95, 509 (1926), zitiert nach Feldberg), an Hunden durch H. gleichfalls zur Sekretion angeregt. Für den Beweis der direkten Pankreassaftsekretion durch H. liegen gleichfalls nur Versuche an Hunden vor. (Molinari-Tosatti, Boll. Soc. ital. Biol. spec. 3, 928 (1928), zitiert nach Feldberg.) Die erschöpfte Drüse spricht sekretorisch auf duodenale H-Applikation an (Mac Kry und S. G. Baxter). Eine Anregung der Speichelsekretion hatten schon Dale und Laidlow an Katzen gefunden; sie ist zum Teil eine direkte Drüsenwirkung.

Die Leber stand vom Beginn an im Mittelpunkt der Histaminfrage. Die Wirkung des H. auf die Hundeleber ist zwiefach: einmal kommt es zu einer Kontraktion der Lebervenen, die Lebervenensperre Picks und Mautners. Jaffé fand später, daß diese Venen beim Hund — nicht bei anderen Tieren — mit

einer besonders kräftigen Schicht glatter Muskeln ausgestattet sind (zit. nach Feldberg); hinzu tritt eine Erweiterung und ein Durchlässigwerden der Kapillaren. Feldberg erwähnt noch die Möglichkeit einer direkten Einwirkung auf das Leberparenchym, doch sei dies nicht untersucht worden (S. 274). Bei der Katzenleber existiert keine Venensperre, und die Kaninchen- und Meerschweinchenleber ist gegen H. mehr oder weniger refraktär.

Morphologische Untersuchungen an der Hundeleber nach akuter und chronischer Histaminvergiftung haben Eppinger und Mitarbeiter angestellt. Sie fanden schwere degenerative und Umbauprozesse, die bis an das Cirrhoseähnliche grenzten. H. Heinlein, der in einem zwischen 4 und 47 Tagen dauernden Versuch Kaninchen täglich 0,2 mg H. pro kg Gewicht applizierte, konnte Eppingers Befunde für das Kaninchen nicht bestätigen. (Die Ursache dafür ist klar, sie ist eben im Unterschied der Spezies begründet.) Er fand nur geringe Zellinfiltrate, Zeichen von Parenchymdegeneration, höchstens einige Nekrosen. Über die Rattenleber berichtet nur die schon erwähnte Heinemannsche Arbeit; dort wird übrigens ein gut Teil der von Heinlein geschilderten Befunde nicht nur an der Leber, sondern auch an Herz, Lungen und Gefäßen als pathologisches Geschehen bezweifelt. Es fand sich „Stauung in Leber und Niere, jedoch nicht in den Glomerulis. Die übrigen Organe o. B.". Indessen ist das Heinemannsche Material sehr gering.

Auf die Katzenmilz wirkt H. kontrahierend (Heinemann), während die Mäusemilz bei im H.-Shock gestorbenen Tieren vergrößert war. (Voegtlin und Dyer, zit. nach Feldberg S. 184.)

Lungen: Über Bronchialmuskulatur und Lungengefäße an Ratten liegen keine Untersuchungen vor. Schmidt und Staehelin sowie Voegtlin und Dyer fanden erst bei hohen Dosen von H. Dyspnoe. Von autoptischen Befunden erwähnt Heinemann nur, daß Endothelablösung und perivaskuläres Ödem an den größeren Gefäßen der Lunge ausgeprägt gewesen sei, „es fand sich jedoch in nahezu dem gleichen Umfang auch bei normalen Tieren".

Für das Gefäßsystem im allgemeinen gilt grundsätzlich folgendes: die Kapillaren werden durch H. erweitert, die Arterien verengert, wobei die erweiternde Wirkung an den Kapillaren schon bei niedrigeren Konzentrationen Platz greift, als die verengernde an den glatten Muskeln der Arterien und Arteriolen.

In der Reihenfolge Mensch, Affe, Hund, Katze, Kaninchen beantworten die Gefäße den Histaminreiz immer weniger mit einer Erweiterung (Feldberg). Wir können annehmen, daß die

Ratte in dieser Reihe noch weiter unten steht, obgleich darüber nichts gesagt ist.

Von innersekretorischen Organen scheint man bis jetzt allein das Verhalten der Nebennieren zum Histamin näher geprüft zu haben. Es fand sich, daß H. in kleinen Dosen appliziert, eine Ausschüttung von Adrenalin bewirkt; der Nachweis wurde an Katzen und Hunden erbracht (Molinelli, zit. nach Feldberg). Darüber hinaus aber besteht ein eigentümlicher Antagonismus zwischen Nebennieren und Histamin, der sich darin kundtut, daß bei nebennierenlosen Tieren der Schwellenwert der Histaminwirkung und die letale Dosis viel tiefer liegt als bei normalen. (Tum, Suden u. a.)

An dieser Stelle sei auch das Verhalten des Blutzuckers erwähnt. An Katzen, Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen bewirkt H. eine kurz oder länger dauernde Hyperglykämie; sie beruht auf einem Glykogenabbau in der Leber und erfolgt nicht auf dem Umweg über das Adrenalin, wie La Barre am Meerschweinchen zeigen konnte. (Zit. nach Feldberg S. 371.) Es muß sich somit um ein spezifisches Angreifen des H. am Leberglykogen handeln; über eine Beziehung zum Insulin ist nichts bekannt.

Nun zu unseren Befunden! 27 weiße Ratten, 20 männliche und 7 weibliche Tiere, wurden gruppenweise nacheinander in den Versuch eingesetzt. Sie erhielten zuerst etwa einen Monat lang 0,5 mg. H.-Chlorhydrat täglich und dann bis zu ihrem natürlichen oder gewaltsamen Tode 0,1 mg H. in subkutaner Injektion. Die Versuchsdauer bewegte sich zwischen 2 und 24 Monaten. 3 Tiere standen weniger als ½ Jahr, 11 mehr als 1 Jahr im Versuch. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und mit dem üblichen Laboratoriumsfutter ernährt. Sie zeigten während der ganzen Zeit gute Gewichtsentwicklung, nur die sehr lange im Versuch stehenden Tiere nahmen gegen Ende etwas ab. Die Kontrollen wurden der gleichen Umwelt entnommen und hatten etwa das gleiche Alter. Durch natürlichen Tod starben 10 Tiere. Sie konnten stets unmittelbar post mortem seziert und fixiert werden. Eine besondere Häufung von Befunden, die im Sinne einer postmortalen oder accidentellen Veränderung hätten gedeutet werden können, fand sich bei ihnen nicht.

Nur einen Fall, bei dem der Tod in der Nacht erfolgt war, sonderten wir aus. Die übrigen Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Die gestorbenen oder getöteten Tiere wurden sofort seziert und die Organe in 5%igem Formalin, Bouinscher Flüssigkeit und Müller-Formol (nach Maximow) fixiert. Die Einbettung erfolgte in Paraffin, bei den Nebennieren auch in Gelatine.

Lungen: In einigen Fällen fanden sich katarrhalisch-eitrige Bronchitis allein oder vergesellschaftet mit lobulär pneumonischen Herden und mehr oder weniger ausgedehnter Abszedierung; wir schieden sie bei der Beurteilung aus. In 36% war ein partielles Emphysem vorhanden; in 45% zeigte sich das Bild einer alle Grade einnehmenden Kapillarstase. In den interalveolären Septen sah man weite, reichlich bluthaltige, vielfach ins Alveolarlumen vorspringende Kapillaren; die Alveolen erschienen dadurch eng und zusammengedrückt; im Gerüstwerk und vereinzelt im Alveolarlumen, teils frei, teils wandständig festsitzend, große, hämosiderinhaltige Zellen vom Alveolarepitheltyp. In weiteren Fällen endlich fanden wir wieder ausgesprochene Stauungslunge mit erheblicher Transsudation von Serum und Erythrocyten und reichlichem Auftreten hämosiderinhaltiger Zellen im Alveolarlumen.

Die Bronchiolen weisen in der Regel ein gut erhaltenes Epithel auf; sie sind niemals konstringiert und die Muscularis zeigt keinerlei Hypertrophie.

In einem Falle sahen wir das Auftreten einer Plattenepithelmetaplasie in einem Bronchiolus, der zufällig samt seinen Verzweigungen gut dargestellt war; er trug in seinem proximalen Anteil auf weite Strecke ein mehrschichtiges Plattenepithel, das an einer Stelle eine deutliche, knospenförmige, ins Lumen ragende Epithelhyperplasie zeigte. Der Übergang zum flimmernden Zylinderepithel in den Verzweigungen niederer Ordnung war ziemlich scharf; im Lumen reichliche Mengen neutrophiler Leukocyten. (H. 3, getötet nach 6 Mon.)

In einem weiteren Fall, gleichfalls mit Bronchitis verbunden, hatte das Bronchialepithel an einer Stelle kubische bis flache Form angenommen. (H. 2, Spontantod nach 6 Mon.)

An den großen und mittleren Arterien und Venen war das Endothel fast ständig erhalten und wandständig. Die Media zeigte häufig ein verquollenes und homogenisiertes Aussehen; die adventitiellen Schichten waren aufgelockert, die dort liegenden zarten Bindegewebsfasern entweder breit verquollen oder breitmaschig gelockert. Die dadurch gebildeten perivasculären Räume wiesen nur ausnahmsweise gefärbte Oedemflüssigkeit, in der Regel gar keinen Inhalt auf. Wir haben in Präparaten normaler Lungen ähnliche Bilder, allerdings selten in solcher Ausführung, gesehen (s. auch Heinemann). Eine Zellvermehrung der eosinophilen Leukocyten konnten wir weder im perivasculären Gebiet, dem physiologischen Hauptsitz, noch im Alveolargerüst feststellen.

Schilddrüse: Abgesehen von 2 Fällen konnte in der Größe und im grundsätzlichen Aufbau ein Abweichen vom Normalen nicht festgestellt werden. Dem üblichen Befund entsprechend sieht man in der Mitte kleine Follikel gelegen, die von einem Kranz größerer Follikel umgeben sind. Die Durchschnittsgröße der Follikel weicht nicht über die übliche Streuung von dem Normalmaß ab. Das Follikelepithel ist flach bis kubisch, wandständig; keine Desquamation über das Physiologische hinaus (Evers). In der Regel war reichlich Kolloid vorhanden. Auch die Interstitien samt Kapillaren und größeren Gefäßen zeigten nichts Besonderes. Vor allem keine Quellung und Transsudation.

Fall H. 27 (7 Monate gespritzt) wies eine Besonderheit auf. Dem Rand der Drüse anliegend fand sich ein gegen das umgebende Schilddrüsengewebe ziemlich scharf abgegrenzter, aber nicht abgekapselter Herd in einer Größe von zirka 25 Follikeln. Er besteht aus polymorphen, untereinander durch wenig Fasern und Kapillaren getrennten Zellhaufen, deren jeder die Größe eines Follikels besitzt; die Zellen entsprechen ihrem Aussehen nach Follikelepithelien, nur sind die Kerne gegenüber den meist etwas ovalen Follikelepithelkernen runder. Die Möglichkeit, hier desquamierte, dicht liegende Follikelepithelien vor uns zu haben, läßt sich mit Sicherheit ausschließen, zumal die übrige Drüse nirgends Epitheldesquamation zeigt. Das restliche Schilddrüsengewebe zeichnet sich übrigens im Gegensatze zu dem beschriebenen Herde und auch den anderen Schilddrüsen noch dadurch aus, daß zwischen den Follikeln außergewöhnlich breite, reichlich Bindegewebe führende Septen bestehen; dabei ist das sezernierende Epithel gut erhalten, flach-kubisch und weder quantitativ, noch — wenn man nach dem Kolloid urteilen darf — qualitativ reduziert. Es handelt sich um ein kleines Adenom. (Abb. I.)

Während dieser Befund erst bei der mikroskopischen Durchsicht erhoben wurde, war in dem zweiten Falle (H. 24, 22 Monate gespritzt) der rechte Schilddrüsenlappen schon makroskopisch leicht vergrößert; das Epithelkörperchen, das sich ja normalerweise an der Hinterfläche der Schilddrüse befindet, lag auf dieser Seite ganz lateral. Mikroskopisch erwies sich die Vergrößerung des rechten Schilddrüsenlappens bedingt durch eine Geschwulst, deren Diameter auf dem größten Horizontalschnitt 2,0 mm und 2,5 mm maßen. Sie hing mit der Schilddrüse innig zusammen und grenzte medial an die Ösophagusmuskulatur, lateral an ein Epithelkörperchen; nach hinten war sie durch eine bindegewebige Kapsel begrenzt, die der Schilddrüsenkapsel der anderen Seite

entsprach. Am vorderen Pol, ihn mit zwei Zipfeln umfassend, lag normales Schilddrüsengewebe.

Die sehr zellreiche Geschwulst besteht aus polymorphen, verschieden großen Zellhaufen, die von einander durch schmale, nur wenig Fasern führende Bindegewebslamellen geschieden sind; in ihnen trifft man auch Kapillaren und einige zartwandige Venen an. Die im Epithelverband dicht liegenden Geschwulstzellen zeigen ein wolkiges, nach H—E rötlich gefärbtes Cytoplasma, verfließende Zellgrenzen und einen rundlich-scharf-konturierten hellen Kern mit deutlichem Nucleolus und fein verteilten Chromatin. Im Ganzen ähneln sie stark den oben beschriebenen Adenomzellen. Außerdem bemerkt man noch unregelmäßig in Form, Größe und Verteilung follikelartige Hohlräume, die ein blaßrotes (H—E) Kolloid enthalten und mit einem, den soliden Zellen gleichenden Epithel ausgekleidet sind; nur stellenweise sind seine Kerne etwas kleiner und dunkler. Kernteilungsfiguren sind nirgends zu sehen.

Bedeutsam ist die Beziehung der Geschwulst zum angrenzenden Epithelkörperchen. Es besteht zwar eine trennende schmale bindegewebige Kapsel, aber von ihr aus schieben sich Zellhaufen, die ganz denen der Geschwulst gleichen, etwa bis zur Mitte der Drüse vor, drängen die hier liegenden Epithelkörperzellen auseinander und komprimieren das übrige Gewebe. Zwischen diesen Zellhaufen und der Geschwulst besteht zwar topographisch kein breiter Zusammenhang, aber in der bindegewebigen Kapsel liegen einzelne Geschwulstzellen, die die Verbindung herstellen. Bezüglich des Wachstums stellt dies ein Grenzbild zwischen infiltrativem und expansivem Prozesse dar. Das cytologische Bild spricht eindeutig für die Gutartigkeit. Die Möglichkeit, daß das Epithelkörperchen selbst als Matrix der Geschwulst in Frage käme, derart, daß von umschriebenen Hyperplasien her sich das Adenom entwickelt hätte — woran wir zuerst dachten —, kann nachgerade abgelehnt werden.

Vielmehr spricht alles für eine Herleitung aus der Schilddrüse: nämlich, neben der schon erwähnten Zellähnlichkeit der Geschwulst mit dem Adenom H. 27, die enge örtliche Beziehung zum Schilddrüsengewebe. An einzelnen Stellen grenzen die soliden Formationen zwar unmittelbar an wohlausgebildete Follikel; andererorts aber, besonders im Zipfelbereich, werden die Follikel schmal und länglich, die Epithelien nähern sich, liegen schließlich eng, reihenförmig aneinander, um unmerklich ins Geschwustparenchym überzugehen. Hierzu kommt bei beiden Zellarten die Ähnlichkeit im Aussehen von Kern und Cytoplasma, der Reichtum von Follikeln in der Geschwulst, die gleiche Anfärbung beider Kolloide. Wir werden mithin kaum fehlgehen,

wenn wir auch hier ein Adenom der Schilddrüse annehmen. (Abb. II.)

Epithelkörperchen: Alle untersuchten Fälle — abgesehen von eben Beschriebenem — zeigten weder am spezifischen Epithel noch am Zwischengewebe Veränderungen.

Inseln des Pankreas: Sie zeigten weder numerisch noch morphologisch eine Abweichung vom Normalen.

Nebennieren: Makroskopisch zeigten die Organe keine Auffälligkeit; nur bei H. 26 (Spontantod an Bronchopneumonie nach 19 Monaten) waren sie deutlich vergrößert. Die Vergrößerung betraf Mark und Rinde gleichmäßig; die Rinde war außerdem stark von freiem Blute durchsetzt, letzteres vielleicht postmortal entstanden.

Die Rinde der übrigen Tiere war gut entwickelt, sie enthielt besonders in der Zona fasciculata reichlich Lipoidsubstanzen; grobe Veränderungen, Nekrosen, Blutungen und ähnliches fanden sich nicht. Kapillaren o. B.

Auf den Antagonismus zwischen H. und Adrenalin aufmerksam gemacht, im Hinblick auf Staemmlers Befunde bei der chronischen Nikotinvergiftung der Ratte, hatten wir ähnliche Veränderungen am Nebennierenmark erwartet. Es kamen hierfür nur sehr lange gespritzte Tiere in Frage. Von 6 Tieren, die zwischen 19 und 24 Monaten im Versuch standen, sahen wir bei zweien (H. 19, H. 20) folgende gleiche Veränderungen: In der im ganzen nicht vermehrten Marksubstanz fanden sich größere herdförmig zusammengeschlossene Gruppen von Markepithelhaufen, die bei kleiner Vergrößerung im H.E.-Bild durch ihre dunklere Färbung, ihr dichteres Gefüge deutlich gegen die Nachbarschaft abstachen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, wenn auch die Abgrenzung an Schärfe verliert, daß das Charakteristische dieser Bezirke in einer engeren und vermehrten Anhäufung der Epithelien im Zellhaufen sowie in einer größeren Dichte ihres Plasmas besteht. Im Fall H. 19, den wir nach Maximow fixiert hatten, waren die geschilderten Bezirke im E.H.-Bild (vielleicht unter dem Einflusse des Jodalkohols) durch eine eigentümlich gelbliche Färbung von dem anderen mehr rötlichen Markgewebe, bei normaler Rindenfärbung, scharf abgehoben. Diese Herde stellen umschriebene Markhyperplasien dar. (Abb. III.)

Geschlechtsorgane.

Ovarien: Die Ovarien beherbergten mehrere Corpora lutea und albicantia, sowie Follikel auf allen Reifungsstufen; weder an ihnen noch im Zwischengewebe fand sich eine Besonderheit. Das gleiche gilt für Uterus, Tuben und Scheide bezüglich Epithel, Muskulatur und Gefäßen.

Hoden: Makr.: keine Abweichung von der durchschnittlichen Größe. Mikr.: die Hodenkanälchen zeigen durchweg ein mit allen Stufen der Spermiogenese dicht besetztes Epithel; in den Kanälchen reichlich Spermien. Leydigsche Zwischenzellen zahlenmäßig unverändert; Interstitium und Gefäße o. B.

Nebenhodenkanälchen, Ductuli efferentes und Samenblasen zeigen intaktes Aussehen.

Nieren: Die Kapillaren und Venolen in Mark und Rinde, die Venae lobul. und arciformes enthalten in der Regel reichlich Blut, gelegentlich beteiligen sich hieran auch die Glomerulusschlingen. Das Tubulusepithel ist in allen Abschnitten gut erhalten. Im Interstitium keine Zellvermehrung. Die Arterien zeigen normale Weite, keine Wandverquellungen, kein perivasculäres Oedem. Nierenbeckenschleimhaut, Ureteren, Harnblase frei von Veränderungen.

Speicheldrüsen: Von ihnen untersuchten wir die Parotis, die beiden Sublinguales, die Submandibularis und einzelne kleine Drüsengruppen des Mundes seröser und mucöser Art. Sie alle zeigten abzüglich der Parotis weder an den sezernierenden Abschnitten seröser und mucöser Art, noch am Ausführungsapparate ein vom normalen abweichendes Aussehen.

Dagegen weist die Parotis an den Drüsenacinis Befunde auf, die wir genauer schildern wollen: hierbei ist zunächst notwendig — besonders, da das fragliche Objekt die Acinuszellen sind — einen Blick auf die normale Drüse zu werfen: Die Parotis bei der Ratte ist eine rein seröse Drüse, in Läppchenform aufgebaut. Man sieht die unzähligen Querschnitte der Acini und zwischen ihnen die Schaltstücke mit engem Lumen, flach-kubischem Epithel und runden Kernen. Die Septen sind außerordentlich schmal, bindegewebsarm und enthalten besonders in den Zwickeln die Querschnitte der Ausführgänge und der Gefäße. Die Aciniquerschnitte zeigen kegelförmige Zellen mit einem hellen, feinwabigen oder körnigen Plasma; in den basalen Zellabschnitten ist dieses dunkler gefärbt, dichter, homogen. Die Kerne, die sich am schönsten bei der Fixierung mit Bouin'scher Flüssigkeit darstellen, liegen zentral oder etwas basal; sie sind rund, hell mit feiner netzförmiger Zeichnung und einem oder mehreren Nucleolen. Oft umgibt jener dunklere Teil des Zellplasmas noch hofförmig den Kern. Untersucht man nun eine Anzahl von Parotiden, so findet man an den Acinuszellen schon normalerweise häufig Abweichungen von diesem Bild. Die Zellen zeigen recht unterschiedliche Größe, was nicht durch den Secretinhalt bedingt sein kann, da entsprechend der Kernplasmarelation zu sehr großen Zellen auch überdurchschnittlich große Kerne gehören. Es treten im Plasma Vakuolen auf, und man sieht häufig an jenen dunkler

gefärbten Zellabschnitten eine strukturell der epidermalen Hornschichte ähnliche Veränderung mit Auffaserung. Die hauptsächlichen, oft sehr eindrucksvollen Variationen aber begreifen die Kerne: sehr unterschiedliche Kerngröße; Kernpolymorphie; Kerneinschnürungen bis zur vollständigen Doppel- und Mehrkernigkeit gehend, offenbar Amitosen; Riesenkerne mit reichlich chromosomatischen Niederschlägen; Kernvakuolen und Karyolysis oder Verdichtung, unregelmäßige und massige Anhäufung von festen Kernsubstanzen oder Wandstellung derselben mit großer Innenvakuole, Karyorhexis: kurzum, ein buntes Bild, bei dem man sich nur fragen muß, ob es den formalen Ausdruck lebhaftester Zelltätigkeit darstellt, an der mithin alle Zellorganellen sichtbar teilnehmen würden. Erstaunlich bleibt allerdings die Singularität dieser Erscheinung unter den andern drüsigen Organen. Auch das Alter des Tieres wird wahrscheinlich einen Einfluß auf diese Gestaltung der Drüse mit ausgeübt haben, obgleich wir das nicht geprüft haben. Wie sich auch immer die Wirkgröße dieser und anderer zweifellos physiologischer, gestaltgebender Faktoren im Einzelnen verhalten mag, jedenfalls läßt sich ermessen, wie schwierig es sein muß, nun noch zusätzliche Veränderungen als morphologisch-spezifische zu erfassen.

Von den Parotiden der 6 längst-gespritzten Ratten konnten wir nun bei 4 (H. 20, H. 19, H. 23, H. 26) an den Acinuszellen einen quantitativ und qualitativ deutlichen Fortschritt jener im Normalen angedeuteten Zell- und Kernvariationen beobachten. Die Kernvakuolen waren vermehrt, gelegentlich sah man eine konzentrisch schichtweise Auffaserung des Kerns. Mehrkernigkeit in einer Zelle (3 und mehr) war häufig; ganz kleinen Kernen standen Riesenkerne oft grotesker Art mit den merkwürdigsten chromosomalen Strukturen gegenüber. Kerneinschnürungen bis zur vollendeten Amitose sah man oft, die Polymorphie der Kerne schien ausgeprägter. (Abb. IV.) Darüber hinaus fiel die Vielfältigkeit in Größe und Form der Acini und der einzelnen Zellen auf. Man sah Riesenzellen, die ihre Nachbarzellen förmlich zu erdrücken schienen. In den Zellen traten große Vakuolen auf, oder waren metaplasmatische Substanzen verschiedensten Umfangs eingelagert (Abb. V); endlich beobachtete man stellenweise — und dies sahen wir an normalen Parotiden nie — eine eigentümliche Veränderung der Acini; die sonst kegelförmigen Zellen bei kaum erkennbarem Lumen flachten sich ab und ordneten sich um ein nunmehr weites Lumen, so daß der Acinus das Aussehen eines Ausführganges gewann. Besonders auffällig war das Bild dort, wo derart veränderte Acini in größerer Menge nebeneinander lagen; sie erweckten dann zunächst geradezu den Eindruck von Adenomen, und man war in Schwierigkeit, welchen

Teilen der Drüsenabschnitte man sie zuordnen sollte. Bei genauer Sichtung aber sah man stets kontinuierliche Übergänge von normalen Acinis bis zu diesen Formen, und abgesehen davon sprach die wabige Struktur ihres Plasmas, sowie das Kernaussehen für den Acinuscharakter. So kann kein Zweifel bestehen, daß es sich um funktionell höchst in Anspruch genommene, vielleicht erschöpfte Acinuszellen handelt. (Abb. VI.)

Pankreas: Von den 6 schon erwähnten Tieren wiesen 4 eigentümliche Veränderungen auf, die bei H. 23 und H. 25 gleichstark, bei H. 19 minder ausgeprägt waren, bei H. 26 noch zusätzliche Besonderheiten zeigten. Auf diesen Fall wollen wir zuletzt eingehen. Man sieht in der sonst unveränderten Drüse einzelne Herde, je etwa von der Größe eines Pankreasläppchens, von der Umgebung scharf geschieden. Sie bestehen einmal aus zahlreichen, quer- und längsgetroffenen drüsenähnlichen Elementen, bei denen flache bis kubische plasmaarme Zellen mit hellen, länglich ovalen, ziemlich großen Kernen sich um Lumina verschiedener Weite ordnen. Mitunter liegen Zellen dieser Art strangförmig, solid-häufchenartig oder einzeln; aber stets sind sie an den Kernen als gleichartig zu erkennen. Zwischen ihnen liegen einzeln regellos Querschnitte von Pankreasacini; man erkennt sie an dem rötlich-violetten Plasma (H-E), mit großem rundem Kern und zentralem, sehr deutlichem Nucleolus. Während einige dieser Gebilde sich in nichts von normalen Endstücken unterscheiden, zeigt sich die Mehrzahl doch stark modifiziert.

Die Endstückzellen sind abgeflacht, so daß ein weites Lumen entsteht; sie zeigen unregelmäßige Größe (an der auch die Kerne teilnehmen) und Verteilung, oder sie haben den Drüsencharakter ganz aufgegeben und liegen einzeln oder als solide Zellkonglomerate. Das Plasma ist vielfach vakuolisiert, stark vermindert, blaßrosa und nur noch das Kernaussehen weist auf den Ursprung hin. Welchen Teilen der Drüse aber entsprechen jene erstbeschriebenen drüsigen und soliden Strukturen, aus denen sich die Herde hauptsächlich zusammensetzen? An einzelnen angeschnittenen, aufgeschlossenen Acini zeigt sich, daß jene Zellen mit den hellen, länglich ovalen Kernen unmittelbar Anschluß gewinnen an die zentralen Acinusteile, und von ihnen aufgenommen und umschlossen werden; sie liegen dort dicht nebeneinander und ordnen sich, erst aus dem Acinusbereich herausgetreten, zu gewundenen, alle Schnittrichtungen produzierenden, wahrscheinlich sich teilenden Schläuchen an. Es handelt sich um zentro-acinäre Zellen und Schaltstücke, die sich zellmorphologisch ja voneinander nicht unterscheiden lassen. Während somit der Lage nach kein Zweifel über die Bedeutung dieser Elemente bestehen kann, läßt auch ein Kernvergleich mit den zentro-acinären

Zellen und Schaltstücken des normalen Drüsengewebes klar erkennen, daß die Annahme richtig ist. In den Herden finden sich außerdem mehrere Langerhans'sche Inseln, die keine Abweichung von den übrigen zeigen. (Abb. VII, VIII.)

Bei H. 26 ist die Drüse reichlich durchsetzt von herd- und straßenförmigen Nekrosen, frischen und vorwiegend älteren Datums. In den frischeren Herden sieht man Zerfall der Acinuszellen mit Degenerationen, Verschwinden ihrer Kerne bei relativ gutem Erhaltenbleiben der Schaltstücke. Keinerlei leukozytäre Reaktion. Die älteren, in der Regel in der Peripherie der Läppchen liegenden, mehr straßenförmigen Bezirke, die offensichtlich aus Einzelherden konfluiert sind, zeigen schon Faservermehrung und Proliferation bindegewebiger Zellen. Ausgangspunkt scheinen die dem interlobulären Gewebe anliegenden Läppchenanteile zu sein, wobei es dann freilich zum Weitergreifen des nekrotisierenden Prozesses im Parenchym kommt, und zu einer läppchenförmigen Unterteilung im Sinne der Pseudolobuli der Leberzirrhose. An der Peripherie solcher „Pseudolobuli" sieht man hier und da Bilder, die jenen oben beschriebenen Herden außerordentlich ähneln können. Zwischen zahlreichen dicht aneinanderliegenden Schaltstücken jedes Lumens liegen inselförmig einzelne Querschnitte von Acini, im Aussehen teilweise recht modifiziert. Da wir aus unseren Befunden wissen, daß die Schaltstücke der Nekrose lange Widerstand leisten können, möchten wir annehmen, daß es sich in diesen Herden um ein Überleben, wenn nicht eine Vermehrung derselben handelt. Während die spärlichen Endstücke entweder stehengebliebene Reste oder gleichfalls unvollkommene Regenerate darstellen. Ob wir den für H. 26 offensichtlichen Zusammenhang zwischen Nekrose und Schaltstückwucherungen auch auf die formale Genese der drei anderen Fälle (bei denen man nichts von Nekrosen sieht) erweitern dürfen, ist fraglich. Man müßte dann einen ganz umschriebenen, recht erheblichen Parenchymuntergang annehmen.

Milz: Makroskopisch boten die Milzen nichts besonderes; auch in der Größe bemerkten wir keine wesentlichen Unterschiede. Mikroskopisch: in den meisten Fällen zeigt die rote Pulpa weite, reichlich mit Blut gefüllte Sinus; die Sinusendothelien waren besonders an den Grenzen zum lymphoiden Gewebe reichlich mit Blutpigment vollgestopft. Dem Blutreichtum kann kaum eine außergewöhnliche Bedeutung beigemessen werden, denn man trifft ihn auch normalerweise an, was weniger von der reichlichen Eisenspeicherung gilt. Eine deutliche Vermehrung der Retikulumzellen, wie sie Heinlein bei Kaninchen verschiedentlich sah, konnten wir nur in einem Fall feststellen (H. 27). Hier bot die Milz das Bild gleichmäßig dichtester Zelldurchsetzung ohne Tren-

nung in weiße und rote Pulpa. So weit wir nach der H.E.-Färbung urteilen dürfen, war die Hauptmasse hierbei Retikulumzellen (s. auch Schilddrüse).

Ein weiterer Fall, H. 26, wies zahlreiche Nekrosen in einer ausgesprochen zellarmen Drüse auf.

Leber: Es ist wichtig zu wissen, daß man bei der Rattenleber in der Beurteilung pathologischer Bilder, wenn sich nicht sehr grobe Veränderungen zeigen, Vorsicht walten lassen muß. Dies gilt sowohl für lymphoide Infiltrate in der Glisson'schen Scheide (Jaffé), als auch für den Zellgehalt der Kapillaren. Die Kupfferzellen fallen bei der Ratte an sich schon stark ins Auge, und man sieht sie nicht selten von der Kapillarwand abgelöst einzeln und zu mehreren im Lumen liegen. Mag die Ursache hierfür eine postmortale oder präparative sein, jedenfalls ist sie in der Regel nicht vital und kaum Ausdruck einer „Endothelaktivierung" (Heinlein). Solche und ähnliche strittige Bilder (z. B. das gelegentlich veränderte Aussehen von Parenchymzellen (Heinlein), oder die Möglichkeit parasitären Infekts betreffend) haben wir in unseren Befunden nicht mitgeteilt.

Von 13 untersuchten Lebern erwiesen sich 7 als normal, davon 3 den 6 besonders lang gespritzten Tieren zugehörig.

Von den anderen wiesen 3 ziemlich regellos über das Parenchym verstreute kleine zellige Herdchen auf, je etwa von dem Umfang eines Zentralvenenlumens oder darüber. Sie bewiesen z. T. noch deutlich ihre Genese aus kleinsten Leberzellnekrosen und zeigten dann Reste zerfallener Leberzellen, Sternzellen und einzelne Gallengangswandzellen (H. 4), oder man sah nur einen aus hellen Zellen bestehenden Herd, der dann offenbar eine ältere Form darstellte (H. 23); oder es fanden sich in scheinbar lakunär erweiterten Kapillarstücken (wie weit dies durch Untergang der benachbarten Zellbälkchen zustande gekommen war, ließ sich nicht mehr unterscheiden), Plasmahaufen mit Zellkernen, die wie Kupfferzellen aussahen.

Drei Fälle wiesen ausgedehnte herd- und straßenförmig konfluierte Nekrosen frischer und älterer Natur auf, wobei besonders einer (H. 20) die Schwere des Parenchymschadens zeigt. Hierbei ist als Endzustand nur ein lockeres, im wesentlichen aus Kapillarschwamm bestehendes Gewebe stehen geblieben, das in seinem Zentrum einen neuen, frisch nekrotischen Bezirk enthält; an den Randbezirken sieht man Reste von Leberzellbalken und dissoziierte Leberzellen, weite bluthaltige Kapillaren, und mancherorts einen Wall von aufgeblähten, mit bräunlichem Blutpigment vollgestopften Endothelzellen.

Ein von den anderen eigentümlich abweichendes Bild bietet H. 2; scharf heben sich die gut erhaltenen zentralen Anteile der Leberläppchen von der Peripherie ab, die atrophische, dissoziierte Leberzellen mit nekrobiotischen Erscheinungen an Kern und Plasma zeigt. In diesen Bezirken finden sich wiederum frische Nekrosen mit Kernschwund oder -zerfall und einzelnen Blutungen; aber auch in den zentralen Anteilen ist es schon zum Abbröckeln einzelner nekrotischer Leberzellen gekommen. In den Kapillaren sieht man reichlich Sternzellen, die einen aufgeblähten Plasmaleib mit Vakuolen und phagozytierten Leberzellstücken aufweisen. (Abb. IX.)

Die Zentralvenen und Kapillaren waren in der Regel weit, ein besonderer Blutreichtum bestand nicht. Keine Zeichen von seröser Entzündung, also Abhebung der Leberzellbalken von den Kapillaren.

Herz: 2 Fälle wiesen eine sehr heftige eitrige Myocarditis des Vorhofsgebietes auf. Ursache hierfür war anscheinend das Übergreifen einer abzedierenden Pneumonie. Eigentümlich ist, daß die Entzündung in beiden Fällen streng auf das Vorhofsgebiet beschränkt ist.

Ein weiterer Fall, H. 24, zeigt eine merkwürdige, uns nicht erklärliche Veränderung. Die Vorhofsmuskulatur war dicht durchsetzt mit Zellen fibroplastischen und lymphocytären Aussehens; weitgehender Untergang der Muskelfasern, die noch vorhandenen zeigen Verlust der Querstreifung und homogen wachsartiges Aussehen; Kerne noch gut sichtbar. Der Prozeß ist streng auf den Vorhof beschränkt.

Häufig sahen wir Bilder, die ein Oedem der Muskelfasern darzubieten schienen. Es waren dann besonders in einer perinukleären Zone die einzelnen Myofibrillen auseinandergerückt. An anderen Stellen wiederum, besonders quergetroffener Muskulatur, waren die Muskelfasern auseinandergerückt und zwischen ihnen und den weiten Kapillaren ließen sich Spalträume erkennen, die durch zarte Fasern überbrückt waren; also Bilder, wie sie dahingehend von Eppinger als seröse Entzündung des Herzmuskels charakterisiert sind. Aber abgesehen davon, daß auch das normale Rattenherz solche Bilder zeigt, ließ sich nie mit hinreichender Sicherheit die Möglichkeit eines Kunstproduktes durch Fixation und ähnliches ausschließen. Das gleiche gilt für die Verquellung, Homogenisierung der Kranzarterienwand, die oft recht ausgeprägt war.

Auf die Schwierigkeiten gerade in der Beurteilung dieses letzten Punktes macht Heinemann jüngst in einer Kritik zu den Heinlein'schen Histaminversuchen am Kaninchen aufmerksam.

Nach alledem halten wir das Herz nicht für ein geeignetes Objekt zur Deutung von Histaminwirkungen an der Ratte.

Magen: Unter 26 untersuchten Tieren fanden sich an 12 Mägen Veränderungen; sie betreffen in 4 Fällen den Vormagen allein, in 4 Fällen Vor- und Drüsenmagen, in 4 Fällen den Drüsenmagen allein. Diese Häufigkeit von 46% entspricht etwa, soweit die besondere Versuchslage einen Vergleich gestattet, den Ergebnissen, die Büchner mitgeteilt hat.

Vormagen: Der Vormagen wies im allgemeinen ein schmales Plattenepithel auf; übrigens besteht hier eine deutliche Abhängigkeit von der Ausziehung, mit der der Magen zur Fixierung aufgespannt wird. Die stets umschriebenen Veränderungen bestehen zunächst in Hyperplasien des Epithels mit und ohne Zunahme der auflagernden Horndecke. Es kommt hauptsächlich durch eine Verbreiterung des Stratum spinosum zu einer stets scharf umschriebenen Verdickung der Epitheldecke, wobei das Wachstum entweder lumen- oder tiefenwärts gerichtet ist. Im ersten Falle waren flach- und hochbucklige, mehr oder minder eingekerbte Auswüchse ausgebildet, denen oft eine erheblich verstärkte Hornschale aufsaß. Einmal sahen wir eine reich gegliederte, breit polypöse Exkrescenz unvermittelt aus der Umgebung herausgehoben (H. 17). (Abb. X.) Ist das Wachstum tiefenwärts gerichtet, so schiebt sich das Epithel mit zahlreichen Zapfen in die verbreiterte tunica propria hinein, die muscularis streng achtend, doch serosawärts abdrängend. Nur ganz ausnahmsweise wird die Muscularis mucosae von einem Zapfen durchbrochen, doch nie nach Art malignen Wachstums. Die sonst ganz schmale Tunica propria stülpt zwischen die Zapfen und in die Höcker hohe, apical an Breite zunehmende Papillen eines lockeren, weitmaschigen Bindegewebes ein. Diese oedemreichen Polster verstärken noch die Auftreibung des Epithels. Die höchste Erhebung bzw. das Zentrum solcher Hyperplasie war häufig der Sitz von akuten und subakuten Erosionen und Geschwüren. Über ihre stufenweise Entwicklung aus einer schichtweisen Verschorfung können wir uns nach unseren Befunden nicht so exakt äußern, wie es Büchner tut. Wohl sahen wir häufig das Stratum granulare verwandelt in eine im H.E.-Bild leuchtend rote, aus großkörnigen und kugligen Elementen bestehende Zone, die dann zwanglos in das bandförmige Stratum corneum überging. Aber in der Regel bestanden tiefe Defekte; sie umfaßten in den ausgesprochensten Fällen noch die Muscularis mucosae. Die Geschwürsbreite war ganz verschieden; aber es ließ sich erkennen, daß, wenn erst einmal ein schmaler tiefer Krater besteht — und das scheint das erste zu sein —, die Epithelränder dann schnell der Nekrose verfallen. Sie haben nämlich ein eigentümlich ge-

quollenes, vakuolisiertes Aussehen, und färben sich nach H.E. bereits rötlich. Den Geschwürsgrund bilden zuoberst nekrotische Massen von einzelnen neutrophilen Leukocyten durchsetzt. Ihre Zahl ist nie groß. Eine folgende fibrinoide Schicht ist nur manchmal vorhanden, und man erkennt dann recht gut, daß sie aus radiär gestellten, verquollenen Bindegewebsfasern der Tunica propria besteht. Der weitere Untergrund besteht aus einem zellreichen Granulationsgewebe mit weiten bluthaltigen Kapillaren, wenig neutrophilen, mehr eosinophilen Leukocyten. Umfaßte der Defekt auch die Musc. mucosae, so waren ihre Ränder eleviert. Sehr breit, aufgequollen und zellreich ist stets die submucosa; sie enthält reichlich weite Kapillaren und Lymphgefäße; die Arterien zeigen verquollene Wände. An Zellen finden sich Lymphocyten besonders in Gefäßnähe, Fibroplasten und Fibrocyten, sowie reichlich eosinophile Leukocyten. Seitwärts setzt sich der oedematös-infiltrative Prozeß immer noch etwas über die Geschwürsbreite hinweg fort, um dann langsam abzuklingen. (Abb. XI.) Es sei noch hinzugefügt, daß wir die Geschwüre und Erosionen nicht entfernt so häufig sahen, wie sie Büchner bei seinen Versuchen fand; ebensowenig ließ sich eine örtliche Praedominanz feststellen. Allerdings haben wir die Mägen nur in Stufenschnitten untersucht, und es mag uns daher manche Veränderung entgangen sein.

Drüsenmagen: Hier bestanden die nicht sehr zahlreichen Veränderungen in verschieden tiefgreifenden Nekrosen und Erosionen der Schleimhaut. Sie waren frischer oder subakuter Art und betrafen stets das Fundusgebiet; nur in je einem Falle war Pylorus und Cardia ebenfalls beteiligt. Die geringsten Veränderungen sind flache Nekrosen der Leistenspitzen von der darunterliegenden Schleimhaut durch einen Bereich pyknotischer Kerne abgegrenzt; sie liegen öfter in der Nachbarschaft tieferer Erosionen, nur gelegentlich in sonst unveränderter Schleimhaut. Die nekrotischen Massen können nun abgestoßen, die flachen Defekte epithelialisiert werden, was man dann jeweils an Auskehlungen der Schleimhaut sehen kann, oder es kommt zu tieferen Erosionen, die wir auf allen Stufen beobachten konnten. Mitunter ist der Defekt ganz ausgefüllt von einer fädig homogenen Sekretschichte; im Erosionsgrund kann man verschiedentlich, vor allem an den Ecken, eine Epithelregeneration feststellen, die von stehengebliebenen Magengrübchen und Drüsen ausgegangen ist. Die tiefsten bis zur Tunica propria reichenden Erosionen zeigen steil zum Geschwürsgrund abfallende Ränder; dem Grund lagert eine Schicht nekrotischer Schleimhautmassen auf, in die von der Tunica propria aus breit verquollene, nach H.E. rot gefärbte Fasern ziehen. In der unmittelbaren Geschwürs-

nähe ist die leukocytäre Reaktion häufig gering. Die Submucosa zeigt (gelegentlich bis in die Muscularis und Subserosa hinein) eine reichliche Infiltration durch Lymphocyten, eosinophile Leukocyten und örtliche Bindegewebszellen. (Abb. XII.) Erwähnenswert erscheinen uns auch Veränderungen, die man in der seitlichen Nachbarschaft der Erosionen erblickt. Betrachtet man einen Schnitt mit dem Geschwürsrand außerhalb des Defektes, so sieht man, daß die grobe Struktur der Schleimhaut gewahrt ist; aber während die durch schmale, von der Tunica propria aufsteigende Bindegewebssepten getrennten Drüsenschläuche sonst regelmäßig nebeneinander liegen, so daß man (bei entsprechender Schnittrichtung) nur Längsschnitte der Schläuche sieht, trifft man hier auf Querschnitte aller Art. Weiterhin nimmt die Zahl der Belegzellen in Richtung auf den Defekt ab. Dies geschieht in apical-basal zunehmendem Maße, so daß man im Zentrum des Sektors, d. h. in der größten Geschwürsnähe, keine oder nur noch einzelne, am Drüsengrund liegende, Belegzellen erblickt. (Indessen läßt die verschiedene Prägnanz dieser Bilder noch keinen eindeutigen Schluß auf eine Beziehung zwischen Belegzellen und Erosion zu.) Entsprechend zeigen an dieser Stelle die Drüsenschläuche nur noch Zellen des indifferenten Oberflächenepithels. Die Drüsenschläuche sind im ganzen aufgelockert und erscheinen, besonders im Grund, durch das verquollene, verbreiterte, intertubuläre Bindegewebe zusammengepreßt.

Oedem der Schleimhaut ist also in der Erosionsumgebung ein recht häufiger Befund; für sich allein bestehend — wie es Eppinger bei seinen H.-Versuchen mit Hunden sehr ausgeprägt sah — konnten wir es nur in 2 Fällen am Pylorus in mäßigerem Grade wahrnehmen, beidesmal mit einer leichten Atrophie der Drüsenschläuche einhergehend. In diesen Bezirken waren die verschmälerten Drüsenschläuche auseinandergerückt, durch zartes, lückenreiches Stroma getrennt.

Duodenum: Bei der größeren Hälfte der Tiere fand sich folgender Befund: im pylorusnahen Teil waren die Zotten kolbig verbreitert, während im distalen Abschnitte ihre Höhe vermindert war. Das Epithel war, von präparativen Verletzungen abgesehen, bis zur Spitze gut erhalten. Keine erosiven Prozesse. Das Zottenstroma wies, weniger in der Basis als in den apicalen Teilen, einen überaus reichlichen Zellgehalt auf.

Es handelte sich im wesentlichen um die gleichen Zellen, die schon normalerweise im Zottenstroma vorkommen, kleine, runde oder ovale dunkelgefärbte Zellen; keine neutrophilen Leukocyten, nur wenig eosinophile; die Kapillaren sind mäßig weit, eher blutarm; keine Hämorrhagien. Wir dachten zunächst an eine Duodenitis. Hiergegen spricht aber die Intaktheit des Epithels, die

mangelnde Hyperämie, sowie die stete Freiheit des Brunnerschen Drüsenfeldes und der Submucosa von jeder Zellinfiltration. Auch trifft man gelegentlich bei normalen Ratten auf den gleichen Befund; es muß sich wohl um eine, vielleicht durch Alter bedingte, physiologische Eigentümlichkeit handeln.

Aus unseren Versuchen ergibt sich für die Hauptfrage folgendes: das Histamin erzeugt in der Magenschleimhaut auch im chronischen Versuch nur akute und subakute Erosionen und Geschwüre in mäßiger Zahl. Ihre Umwandlung in eine chronische Form oder überhaupt eine chronische Gastritis tritt nicht auf. Dies scheint eine Eigentümlichkeit der Spezies zu sein; auch Morgenstern gelang es nur ganz selten, durch chronische Einwirkung viel eingreifenderer Substanzen auf den Rattenmagen dort chronische Prozesse zu erzeugen. Daß der Vormagen mit stärkeren Veränderungen auf die H.-Applikation antwortet, haben schon Büchner und Mitarbeiter gezeigt; sie erwähnen Erosionen im Drüsenmagen nur anhangsweise.

Bei unseren Versuchen traten die Erosionen im Vormagen ab 7. Monat, die im Drüsenmagen ab 10. Monat auf; d. h., daß erst eine längere Sensibilisierung die Schleimhaut reaktionsfähig macht, zuerst den Vormagen, später den Drüsenmagen.

(Die Möglichkeit einer Sensibilisierung durch H. hat Heinlein für das Kaninchen angenommen, während es Heinemann bestreitet; aber es fragt sich, ob beider Versuche lang genug sind für eine Beantwortung dieser Frage.) Davon abgesehen, läßt sich eine morphologische Abhängigkeit der Veränderungen von der Spritzzeit nicht feststellen. Wir sehen, ob im 10. oder im 24. Monat, stets akute Veränderungen. Zwar zeigt die formale Genese, daß der Weg über Leistenspitzennekrosen zu mehr oder weniger tief greifenden Erosionen geht, ferner, daß der Prozeß auf jedem Stadium stehen bleiben kann — sie bewegt sich damit aber nur im Geschehenskreis des bereits begonnenen pathologischen Prozesses. Die Frage, warum man nur akute Veränderungen sieht, die doch auf ein völlig diskontinuierliches Geschehen hinweisen, beantwortet sie nicht. Der Angelpunkt wird damit in die Schleimhaut und die ihr innewohnenden Abwehrmöglichkeiten verlegt.

Am Vormagen sahen wir die Hyperplasien des Epithels 6 mal mit Geschwüren vergesellschaftet, 2 mal allein. Büchner erwähnt bei seinen Befunden gleichfalls, daß in unmittelbarer Nähe des Geschwürs eine ausgesprochene Neigung des Schleimhautepithels zur Tiefenwirkung bestünde, ohne auf einen Zusammenhang näher einzugehen. Es kann für die von uns beschriebenen Hyperplasien kein Zweifel bestehen, daß sie früher da sind als

die Erosionen. Ob für ihre Bildung das Histamin direkt oder indirekt verantwortlich ist, wissen wir nicht; dagegen scheint die Erosionsbildung darauf hinzuweisen, daß sie Loci minoris resistentiae darstellen, sowohl primär als auch bei den lumenwärts auswachsenden Formen (aus mechanischen Gründen) sekundär.

Über die Ursache der Defektbildungen bestehen zwei Meinungen, eigentlich nur deswegen, weil sie an zwei verschiedenen Tierarten verfochten wurden. Eppinger sah am Hundemagen die erosiven Prozesse neben einem ausgedehnten Oedem und nimmt darum an, daß der Gewebstod durch die schlechten Ernährungsbedingungen des oedematösen Gewebes bedingt sei, oder allenfalls der peptischen Einwirkung den Boden ebene.

Büchner hingegen, im wesentlichen auf Grund seiner Versuche an Ratten, bei denen ja die Kapillarwirkung des H. nicht entscheidend die gleiche Rolle spielt, vertritt die Ansicht, daß der durch H. aktivierte Magensaft die ersten Schleimhautschädigungen setze. Beide Autoren zeigen überzeugende Bilder. Die Ursache dieser unterschiedlichen Anschauungen ist klar und bedarf keiner Stellungnahme. Wir sahen zwar nicht so deutlich den schrittweisen Verlauf der peptischen Nekrose, aber die ersten bandartigen Nekrosen im Drüsenmagen sprechen immerhin dafür, daß der Prozeß auf diese Weise seinen Anfang nehmen mag.

Indessen möchten wir auf Grund obiger Erwägungen annehmen, daß der Magenschleimhaut selbst, ihrem vom endogenen, organismischen Geschehen gesteuerten „Immunitätszustand" die entscheidende Bedeutung dafür zukommt. Denn seinen Ablauf kennt der Experimentator nicht, er ermißt seinen Zustand obduktorisch nur für den kurzen Zeitraum der formalen Genese der gefundenen Veränderungen. Sieht er aber, wie in diesem Falle, stets akute Veränderungen, bzw. allgemeiner, als Ergebnis eines kontinuierlichen Versuches nur dikontinuierliche Veränderungen, so muß er daraus schließen, daß die äußere Ursache nur den letzten zufälligen Anstoß gegeben hat.

Endlich sei noch auf einen Einwand eingegangen, der schwer zu entkräften ist: die Möglichkeit spontaner Entstehung der Geschwüre. Natürlich kann die gleiche Umwelt oder eine zufällig vorhandene Disposition eines ganzen Stammes (aus dem die Tiere gewöhnlich stammen), einmal ein häufigeres Vorkommen von Geschwürsentstehung bewirken. Um einen solchen Fall muß es sich wohl bei den Untersuchungen von Norpoth und Henning gehandelt haben, denn sie sahen normalerweise „nicht selten geschwürige Prozesse im Vormagen und auf der Schleimhaut des Antrums", allerdings nur flache Erosionen. Büchner hingegen

sah unter 30 Fällen kein Spontanulkus, und Fiebiger fand bei seinem Material von 1144 Ratten nur 11 mal spontane Vormagengeschwüre.

Eine Erklärung für unsere Leberbefunde wird man schwerlich geben können, bevor nicht die physiologische Einwirkung des H. auf die Rattenleber bekannt ist.

Während in den Eppinger'schen Versuchen die Nekrosen und Sklerosen in der Hundeleber durch die auch histologisch einwandfreie Kontraktion der Lebervenen zum Teil verständlich werden mag, auch der zweite verantwortlich gemachte Faktor, die seröse Entzündung, bestritten werden (Heinemann), so können wir, ebensowenig wie Heinlein mit seinen Befunden an der Kaninchenleber, auf diese Erklärungen zurückgreifen; denn wir fanden die Zentralvenen stets weit und die Kapillaren unverändert. Man wird infolgedessen vorläufig die von Feldberg angedeutete Möglichkeit einer direkten Einwirkung des H. auf die Parenchymzellen annehmen müssen. Zu dieser Annahme können wir uns um so eher entschließen, als der Glykogenschwund in der Leber nach H.-Gaben bei anderen Tieren tatsächlich erwiesen ist, ein direkter Angriff des H. auf die Leberzelle also wahrscheinlich gemacht wird.

Auf zellmetabolischer Grundlage entstanden möchten wir uns auch die Befunde an Parotis und Pankreas denken; diese Organe sind ja schon histologisch einander recht ähnlich. Sichergestellt ist hier der direkt an den Zellen angreifende sekretorische Reiz, der sich summiert morphologisch schon kundtun könnte. In dieser Hinsicht äußert sich Best bedeutsam über H. und Speichelsekretion: "a large dose of Histamine may cause a decreased blood flow through the gland and repeated doses may „poison" the cells." Warum reagieren aber dann die anderen Speicheldrüsen nicht in der gleichen Weise? Diese Frage können erst physiologische Versuche einwandfrei klären. Nekrosen am Hundepankreas sah auch Eppinger und bringt sie gleichfalls mit der serösen Entzündung zusammen. Wir müssen uns vorläufig mit der Hypothese einer direkten Zellschädigung begnügen.

Darüber, ob und wie das H. in den hormonalen Stoffwechsel eingreift, scheint außer für die Nebennieren noch nichts bekannt zu sein. Unter Berücksichtigung der bewiesenen Existenz eines Histamin-Adrenalin-Antagonismus, und bei der durchaus möglichen Annahme, daß es sich dabei um ein omnivalentes Phänomen handele, können wir zwanglos unsere Befunde von Markhyperplasien als morphologische Manifestierungen wiederholter sekretorischer Reize des Adrenalsystems deuten. Analog läßt der Befund zweier Adenome in der Schilddrüse immerhin erwägen, ob sie nicht gleichfalls auf der Basis eines verstärkten und beant-

worteten Reizes entstanden seien. Eine Einwirkung des H. auf Hoden, Ovarien und Langerhans-Inseln und Epithelkörperchen ist — mindestens im Rahmen des Morphologischen — nicht feststellbar. Doch ist für eine hinreichende Beurteilung dieser Organe unser Material zu klein.

Überschauen wir an dieser Stelle noch einmal unsere Befunde an drüsigen Organen, so möchten wir, obschon mit aller Vorsicht, die Möglichkeit annehmen, daß das Histamin eine allgemeine Funktionssteigerung ausübt. Bei genügender Dauer und Dosierung läßt sich dieser Effekt, wie dargetan, auch morphologisch erfassen; sei es unter dem Bild einer allgemeinen „Zellverwilderung" (gleichviel, ob als höchste Leistungssteigerung — oder bereits Erschöpfung — aufgefaßt), sei es in regenerativen, hyperplastischen oder adenomatösen Prozessen.

Voegtlin und Dyer fanden die Mäusemilz nach dem Tod im Histaminshock stets vergrößert. Wir fanden die Rattenmilzen zwar nicht vergrößert — was bei der verschiedenen Versuchslage verständlich ist —, sie wiesen jedoch einen starken Blutgehalt und vor allem eine erhebliche Eisenspeicherung auf, die den vermehrten Blutzerfall anzeigt. Die durch Histaminzufuhr auch bei der Ratte vergrößerte Blutmenge (Flatow unveröff. zit. nach Feldberg S. 358) wird demnach wenigstens zum Teil in der Milz gespeichert und vorzugsweise dort abgebaut.

Wenig durchsichtig sind die Befunde an den Lungen. Daß das in 26% der Fälle gefundene partielle Emphysem die Folge einer immer wiederkehrenden Konstriktion der Bronchien und Bronchiolen sein sollte, läßt sich schwerlich annehmen, da feststeht, daß Dyspnoe bei den Ratten erst nach sehr hohen Histamindosen auftritt. Freilich ließe es sich mit der Annahme einer allmählichen „Sensibilisierung" begreiflich machen, aber diese Annahme ist der exakten Nachforschung gänzlich entrückt, sie liegt im rein Hypothetischen. Man würde außerdem dann ein allgemeines Emphysem und eine Hypertrophie der Bronchialmuskulatur erwarten können. Dies ist nirgends der Fall. Die in 45% angetroffene Kapillarstase, die zum Teil bis zur ausgeprägten Stauungslunge geht, kann auf erschwerten Blutabfluß aus der Lunge hindeuten. Ebenso gut möglich aber ist eine aktive Erweiterung der Kapillaren mit Versackung des Blutes in die Lunge und Übertritt von Serum und Erythrocyten in Gerüstwerk und Alveolarlumen. Eine besondere Enge der Lungenvenen konnten wir allerdings nicht feststellen, und nach Erfahrungen an Kapillaren in Leber und anderen Organen wiederum scheint es nicht glaublich, daß die Lunge eine solche Ausnahme machen sollte. Nach alledem halten wir uns in dieser

morphologischen Untersuchung für außerstande, ein eindeutiges Urteil über die Einwirkung des H. auf die Rattenlunge zu fällen.

Nach Untersuchungen von Werle und anderen (Naunyn, Schmiedebergs Archiv 188/5, 1938) wissen wir, daß die Leber und Niere auch der Ratte ein Histamin-bildendes und zerstörendes Ferment enthält. Im Rahmen unserer Unteruchung läßt sich dazu nicht Stellung nehmen. Ebensowenig kann man etwas aussagen über einen eventuellen morphologischen Niederschlag, den die exogene Histaminzufuhr auf das gesamte endogene Histaminsystem haben könnte.

Zusammenfassung.

Eingangs wird ein kurzer Überblick über den Histamineffekt auf den tierischen Organismus gegeben, mit besonderer Berücksichtigung der bis jetzt erhobenen physiologischen und morphologischen Befunde an der Ratte.

Es wird berichtet über den morphologischen Befund an 27 Ratten, die einer chronischen bis 24 Monate dauernden Histamineinwirkung ausgesetzt wurden. Dabei fanden sich: Epithelhyperplasien- und Hyperkeratosen mit Erosionen und Geschwüren im Vormagen; Erosionen im Drüsenmagen; Nekrosen verschiedener Art in der Leber; Adenome exkretorischer Drüsenbestandteile und Nekrosen im Pankreas; erhebliche Steigerung der im Normalen angedeuteten formalen Unregelmäßigkeiten betreffend den Bau und das Zellbild der Parotisacini; Markhyperplasien in der Nebenniere und zwei Adenome der Schilddrüse.

Diese Befunde zusammen mit Ergebnissen weiterer Organe werden unter Würdigung von Paralleluntersuchungen anderer Autoren auf Entstehung und Verhältnis zum Histamin hin diskutiert. Es wird an Hand der Drüsenbefunde mit Vorsicht die Möglichkeit erörtert, daß das Histamin auf diese Organe eine funktionssteigernde Wirkung ausüben könnte.

Die angefertigten Mikrophotographien wurden bei Drucklegung weggelassen; sie können beim Autor eingesehen werden.

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. Staemmler Dank gesagt für Überlassung von Thema und Material zu vorliegender Arbeit und mannigfache Unterstützung bei derselben.

Literaturverzeichnis

C. H. Best and E. W. Mc. Henry: Histamine. Physiological Reviews Vol. 11 (1931).

Büchner und Molloy: Das echte peptische Geschwür der Ratte. Klin. Wochenschr. Nr. 46 S. 2193 (1927).

Büchner, Siebert und Molloy: Das experimentell erzeugte peptische Geschwür des Rattenvormagens. Ziegl. Beitrag 81, 391 (1928).

Dale and Laidlow: The physiological action of ß-Imidazolylethylamine. Journ. of Physiol. Bd. 41 S. 318 (1910), Bd. 43 S. 182 (1911).

Eppinger und Leuchtenberger: Zeitschr. f. experimentelle Med. Bd. 85 (1932).

H. Eppinger, H. Kaunitz, H. Popper: Die seröse Entzündung. Springer 1935, Wien.

K. H. Evers: Über Epitheldesquamation in der Rattenschilddrüse bei normalen Ratten und nach Thalliumvergiftung. Ziegl. Beitr. Bd. 98 (1936).

W. Feldberg und E. Schilf: Histamin, Springer 1930, Berlin.

A. Gilman and G. R. Cowgill: The effect of histamine upon the secretion of gastric pepsin. Americ. Journ. of physiol. Bd. 97 (1931).

K. Heinemann: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der serösen Entzündung bei Ratten, Kaninchen und Katzen. Ziegl. Beitr. Bd. 98 S. 545 (1936).

— Zur Frage des Vorkommens einer serösen Hepatitis beim Menschen. Ziegl. Beitr. Bd. 99 (1937).

H. Heinlein: Chronische Histaminvergiftung und Entzündung. Virch. Arch. Bd. 296 S. 448.

— Organveränderungen durch körpereigene kreislaufwirksame Substanzen. Verh. d. deutsch. path. Ges., 29. Tg.

N. Henning und L. Norpoth: Untersuchungen über den Selbstschutz des Magens. Arch. f. exper. Path. Bd. 167 S. 224 (1932).

R. Jaffé: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Springer, Berlin 1931.

Konjetzny: Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürsbildung im Magen und Duodenum. Ergebn. d. inn. Mediz. u. Kinderheilk., Bd. 37 S. 184 (1930).

Küpper, Anton: Biologie und Physiologie des Histamins. Erg. d. Phys. Bd. 30 (1930).

Mac Ilroy: Experimental production of peptic ulcer. Proceed. of soc. for exper. Biol. and Med., Bd. 25 H. 4 S. 268 (1928).

M. E. Mac Kry and S. G. Baxter: Restauration of the pancreatic secretion by peptone and histamine. Americ. Journ. of Phys., Bd. 98.

Matsueda Arata: Zur experimentellen Erzeugung des Magengeschwürs durch Histamin. Klin. Wochenschr. 1931 S. 2265.

Mautner und Pick: Über die durch „Shokgifte" erzeugten Zirkulationsstörungen. Münch. Med. Wochenschr. 1915 Nr. 34 (1141).
— Bioch. Zeitschr. 1922, Bd. 127 S. 72.

Morgenstern: Vortr. D. Path. Gesell. 1938. Experimentelle Gastritis.

Muto Masao: Über die Beeinflussung der Histaminreizsekretion des Magensaftes durch Störung der Leberfunktion in Versuchen an Ratten. Arch. f. exper. Path. Bd. 176 S. 446.

Popper: Über Drosselvorrichtungen an Lebervenen. Klin. Wochenschr. 1931 S. 2129.

Overgaard, Kristian: Experimental pyloric gastritis by dogs. Acta med. Scandinav. Bd. 76 (1931).

Rößle: Die seröse Entzündung. Virch. Arch. Bd. 288.

J. Sacks, A. C. Ivy, I. P. Bryers, I. E. Vandolah: Histamine as the hormone for gastric secretion. Americ. Journ. of Phys. Bd. 101.

G. W. Schmidt und Ad. Staehelin: Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 60 (1929).

P. Siebert: Weitere experimentelle Untersuchungen über das akute peptische Geschwür der Ratte. Ziegl. Beitr. Bd. 83 S. 765.

M. Staemmler: Die chronische Vergiftung mit Nikotin. Virch. Arch. Bd. 295 (1935).

A. M. Vineberg and M. B. Babkin: Histamine and Pilocarpine in relation to the gastric secretion. Americ. Journ. of Phys. Bd. 97 (1931).

Voegtlin, C. and H. A. Dyer: Natural resistance of albino rats and mice to histamine, pituitary and certain other poisons. Journ. of pharm. Bd. 24 (1925).

Lebenslauf

Ich, Kurt Ziesché, wurde am 7. Oktober 1913 in Breslau als Sohn des Facharztes Dr. Hermogenes Ziesché und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Bannes, geboren. Ich besuchte das Staatl. St. Matthiasgymnasium zu Breslau und verließ es Ostern 1932 mit dem Zeugnis der Reife. Von 1932 bis 1937 studierte ich Medizin an den Universitäten Breslau, Freiburg i. Br. und Hamburg. Die ärztliche Vorprüfung legte ich 1934 in Breslau, das medizinische Staatsexamen 1937 gleichfalls in Breslau ab. Als Medizinalpraktikant war ich am Pathologischen Institut der Universität Breslau und am St. Josefskrankenhause zu Breslau tätig. Die Bestallung erhielt ich am 27. Dezember 1938. Seit Februar 1939 bin ich als Volontärarzt am Pathologischen Institut der Universität Breslau tätig.